

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Untersuchungen über die Hippursäureaus- scheidung im Urin beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Otto Hermann
aus Regensburg

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Untersuchungen über die Hippursäureaus- scheidung im Urin beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Otto Hermann

aus Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1973

Disposition

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	6
2. <u>Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure</u>	7
2.1. <u>Komponenten</u>	7
2.1.1. <u>Glykokoll</u>	7
2.1.2. <u>Benzoessäure</u>	8
2.2. <u>Kopplung von Glycin und Benzoessäure</u>	9
2.3. <u>Syntheseort</u>	9
2.4. <u>Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure</u>	10
2.5. <u>Hippursäure und Benzoylglucuronid</u>	12
2.6. <u>Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen</u>	14
2.7. <u>Tag- Nacht- Rythmus</u>	15
2.8. <u>Faktoren, die die Hippursäureausscheidung beeinflussen</u>	16
2.8.1. <u>Exogene Faktoren</u>	16
2.8.2. <u>Endogene Faktoren</u>	17
2.8.3. <u>Psychische Faktoren</u>	19
3. <u>Problemstellung</u>	20

	Seite
4. <u>Eigene Untersuchungen</u>	21
4.1. <u>Vorbereitung der Versuche</u>	21
4.1.1. <u>Auswahl der Versuchsperson</u>	21
4.1.2. <u>Versuchstechnik</u>	21
4.1.3. <u>Wiederfindungsversuche</u>	25
4.1.3.1. Mit Benzoesäure	25
4.1.3.2. Mit Hippursäure	27
4.1.4. <u>Wahl der Fremdschubstanz</u>	29
4.1.4.1. Chemische und physikalische Eigenschaften	30
4.1.4.2. Vorkommen	31
4.1.4.3. Aromatisierung	33
4.2. <u>Durchführung der Versuche</u>	34
4.2.1. <u>Leerversuch</u>	34
4.2.2. <u>Diät-Versuch</u>	35
4.2.3. <u>Versuch mit Chinasäure</u>	36
5.1. <u>Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse</u>	37
5.2. <u>Speiseplan zur Versuchsreihe</u>	48
6. <u>Diskussion</u>	52
6.1. <u>Leerversuch</u>	52
6.2. <u>Diät-Versuch</u>	55
6.3. <u>Versuch mit Chinasäure</u>	56

7. Zusammenfassung

58

8. Literaturverzeichnis

63

1. Einleitung

Vor über 140 Jahren -1829- gelang es Liebig zum ersten Male, Hippursäure aus dem Pferdeharn zu gewinnen.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte Ure schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung: ein Kopplungsprodukt, vom Körper aus Benzoessäure und Glycin synthetisiert, mit Entgiftungsfunktion.

Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen an Menschen ließen in der Folgezeit die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. Ort und Vorgang der chemischen Synthese sowie individuelle Einflußgrößen auf die Ausscheidung werden diskutiert. In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß exogener und endogener Faktoren auf die Hippursäureausscheidung, wie beispielsweise Pharmaka, in den Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen, selbst wenn man sich auf Versuche beim Menschen beschränkt, eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor. In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäureausscheidung ein Bild, das noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

2.1. Die Komponenten

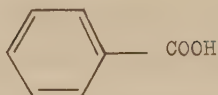
2.1.1. Glykokoll (Glycin)



Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoesäure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vorkommt. Sie kann vom Organismus aus Zwischenprodukten des Kohlehydratstoffwechsels und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch hydrolytische Freisetzung aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden (STRUWE 1953, LOWE und WILLIAMS 1965, GARFINKEL und LAJTHA 1963, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966).

Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren wie Serin und Threonin angenommen (WEBB und Mitarb. 1966, STROHMEIER und KLINGMÜLLER 1964). Da die Leber in einer bestimmten Zeiteinheit nur bestimmte Glykokollmengen bereitstellen kann (im Mittel 2mM/Std und 100 g Körpergewicht), ist der Glycinvorrat beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960). Die Glykokollkonzentration in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

2.1.2. Benzoessäure



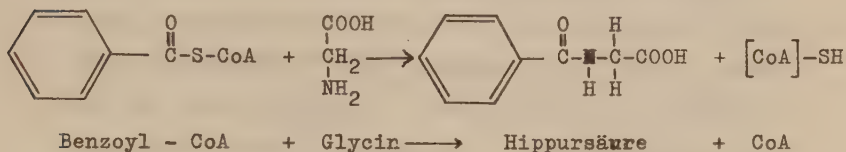
Durch vegetabilische Bestandteile der Nahrung gelangt Benzoessäure wahrscheinlich über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus. Außerdem wird sie durch Speisen, die mit Benzoessäure oder parahydroxy-benzoessäure konserviert sind, aufgenommen (DERACHE und GOURDON 1963, VAN SUMERE und Mitarb. 1969, MÖLLER 1961).

Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und der Eiweißstoffwechsel liefern kleinere Mengen Benzoessäure (VOLLGRAFF 1967, LANG 1960, BERNHARD und Mitarb. 1955). In höheren Dosen ist Benzoessäure toxisch, sie wird nicht gespeichert, (LANG 1960), normalerweise rasch resorbiert (VOGEL und Mitarb. 1966, SCHANKER und Mitarb. 1958), eliminiert durch Konjugation mit Glykokoll und so entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: sie liegen im Bereich von 5,7 g bis 33 g Benzoessäure (STRUWE 1953, LANG 1960, MÖLLER 1961).

2.2. Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Für die Kopplung von Glycin im Organismus, wobei eine säureamidartige Verbindung, die Hippursäure entsteht, gilt folgende Formel:



Es handelt sich dabei um einen O_2 -verbrauchenden, fermentativen Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954). Die dafür benötigte Energie wird aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert, bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt, und kann so auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS A. 1968).

2.3. Syntheseort

Beim Menschen gilt es als gesichert, daß Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPOULUS 1966). Wie COHEN und Mc GILVERY 1946 an Ratten-

versuchen zeigten, wird ausschließlich in diesen beiden Organen Glycin und para-Amino-Benzoesäure in para-Amino-Hippursäure verwandelt, wobei die Niere eine 2,5 - 3 mal größere Aktivität als die Leber aufwies. Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstruktur angenommen (STRUWE 1953, VOLLGRAFF 1967, JOHANNSEN und Mitarb. 1962, LA DOU und Mitarb. 1962, LANG 1960). Für diesen Syntheseort spricht, daß hier auch der biologische Prozeß der Atmungskette abläuft. Er gilt als Energiespende für die Kopplung von Glycin und Benzoesäure. Es steht fest, daß die Leber als einziges Organ die Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

2.4. Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Hippursäure $C_6H_5-CO-NH-CH_2-COOH$ lassen sich wie folgt zusammenfassen:

<u>Chemische:</u>	Molekulargewicht:	179,17
	Ionisationskonstante:	$2,3 \times 10^{-4}$

<u>Physikalische:</u>	Schmelzpunkt:	187,5°C (189-190°C)
	Dichte:	1,371 bei 20°C bezogen auf Wasser von 4°C
	Brechungsindex:	$n_D = 1,535$ (1,592; 1,760) D = gelbe Natriumlinie 0,589
	Löslichkeit:	
	leicht löslich:	in heißem Wasser
	löslich:	in heißem Alkohol
	wenig löslich:	in kaltem Wasser und in kaltem Alkohol
	unlöslich:	in Benzol, Petroläther, Schwefelkohlenstoff
	in 100 ml Chloroform lösen sich 0,11 g Hippursäure	
	in 100 ml Äther lösen sich 0,25 g Hippursäure	
	in 100 ml Wasser lösen sich 0,35 g Hippursäure (Wassertemperatur 20°C)	
	Salze:	Ag-, Cu-, Pb-Salze in H ₂ O löslich, Fe(III)- Salz unlöslich

(RÖMPF 1966, RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966,
HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE 1969, WEISS 1970)

2.5. Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze unphysiologisch hohe Benzoessäuremengen entgiften. (STRUWE 1953).

Verschiedene Autoren berichten von 90% bis 95% Hippursäure-entgifteter Benzoessäure (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarb. 1962).

1970 wiesen BRIDGES und Mitarbeiter durch Tracing mit C^{14} markierter Benzoessäure nach, daß 1 mg/kg Körpergewicht Benzoessäure in 12 Stunden zu 100% in Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche aber nur an zwei Personen durchgeführt wurden, haben sie keine allgültige Aussagekraft.

Dagegen stellten BRIDGES und Mitarbeiter im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoessäure (z.B. 50 mg/kg bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80% Hippursäure auch 20% Benzoessäure-Glucuronid sowie freie Benzoessäure ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER 1957 nach Natrium-Benzooatgaben von 1 g - 10 g per os, daß die Benzoessäure-Glucuronsäure-Verbindung einen prozentualen Anstieg bei der Gesamtausscheidung von 0,4% auf 3% zu verzeichnen hatte.

SCHMIDT hat 1956 unter Mitwirkung von WALZ, DEISEL und BURGDORF nach therapeutischer Adalinaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. Er kommt zu dem Ergebnis, daß

nach Adalinverabreichung immer vermehrt Benzoessäure im Harn zu finden ist. Seinen Angaben zufolge kommt freie Benzoessäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von ZIENER 1971, der in frischen Harnproben keine Benzoessäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm dabei angewandt:

- UV-Spektroskopie
- IR-Spektroskopie
- Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde auf Woelm-F-Platten ausgeführt, mit einem speziellen Laufmittel, bestehend aus:

- 80 ml Chloroform
- 20 ml Cyclohexan
- 10 ml Eisessig

(ZIENER 1971)

Mit dieser Methode ist es möglich, im Gegensatz zur Papierchromatographie, Hippursäure und Benzoessäure deutlich zu trennen:

RF-Wert Hippursäure: 0,22

RF-Wert Benzoessäure: 0,79

Lediglich im alten, nicht reichlich angesäuerten Harn konnte ZIENER Benzoessäure nachweisen: sie ist vermutlich das Produkt der Hippuricase, eines Enzyms, welches Hippursäure in Benzoessäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

2.6. Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Werte über die tägliche Hippursäureausscheidung weisen erhebliche Differenzen auf:

BÖHMER und Mitarb.(1933):	Tagesmittelwert 0,1 - 1,0 g
LANG und LEHNARTZ(1953):	Tagesmittelwert 0,7 g
FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ: (1957)	Tagesmittelwert 0,7 g
VAN SUMERE und Mitarb.(1969):	Tagesmittelwert 0,392 g
CAMIEN und Mitarb.(1959):	Durchschnitt 3,3 uM/ml
PAGNOTTO und LIEBERMAN(1967):	Durchschnitt 0,8 g/l
IKEDA und OHTSUJI(1969):	Durchschnitt ♂ 301 mg/l ♀ 398 mg/l

Ziemlich einheitlich hingegen sind die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen:

Maximalausscheidung (physiolog): 1 g/die

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter un-

physiologischen Bedingungen wird der Wert von 1 g je Stunde angegeben (SCHACHTER 1957).

2.7. "Tag- und Nachtrythmus"

Über einen "Wach - Schlaf - Rythmus", der vielleicht in einer bestimmten Korrelation zur ausgeschiedenen Hippursäuremenge steht, liegen keine Angaben vor.

Es gibt nur wenige Angaben über ein alternierendes Detoxikationsvermögen von Leber und Niere im Sinne eines "Tag - Nacht - Rythmus", was sich in unterschiedlichen Hippursäurewerten widerspiegeln könnte.

1950 beschrieb GEORGI einen 24-stündigen Rythmus der Entgiftungsfähigkeit, wobei zwischen 23 Uhr und 3 Uhr die Hippursäureausscheidung erniedrigt war. Er stellte bei klinisch gesunden Menschen signifikante Unterschiede zwischen Tages- und Nachtwerten fest: ein "Funktionsrythmus des Entgiftungsvermögens", dessen Auftreten bis heute noch nicht erklärt werden kann.

2.8. Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen

2.8.1. Exogene Faktoren

Hierbei nehmen die Nahrungsmittel die entscheidende Stellung ein.

Man unterscheidet hier danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist. Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach unterteilen, ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoesäure oder Glycin liefert.

Chinasäure, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln enthalten ist, wird als Hauptursache für eine erhöhte Hippursäureausscheidung angesehen. Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird sie in Benzoesäure umgewandelt; diese wiederum wird nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD und Mitarb.1955). Die Aromatisierung der Chinasäure soll von Darmbakterien vollzogen werden (BODEL und Mitarb.1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarb.1970).

1960 wiesen COTRAN und Mitarbeiter nach, daß Darmbakterien am Umwandlungsprozeß der Chinasäure beteiligt sind: durch Neomycingaben, die eine Vermehrung der Darmbakterien bei der Versuchsperson unmöglich machten, fiel der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte Hippursäure-

spiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leer-versuch ohne Chinasäure) oder noch tiefer ab, obwohl weiter Chinasäure eingenommen wurde.

Andere exogene Benzoessäurelieferanten sind aromatische Bestandteile aus Gemüse.

Die Aufnahme von glycinreichen Proteinen, Elastin und Gelatine forciert ebenfalls die Hippursäuresynthese.

Pharmaka können organische Stoffwechselvorgänge beeinflussen - ob und in welchem Ausmaß sie Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. -ausscheidung haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

Verschiedenen Autoren (LA DOU et al. 1962, JOHANNSEN et al. 1962, VOLLGRAFF 1967 u.a.) fordern bei der Durchführung des Quick-Tests vor Testbeginn ein mehrtägiges medikamentenfreies Intervall. Sie vermuten erhebliche Einflüsse von dieser Seite, die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung von Salicylsäurepräparaten (Hippursäure - bildende!) beschränken.

2.8.2. Endogene Faktoren

Außer den aufgeführten exogenen Faktoren können auch endogene Faktoren zu Funktionsstörungen im menschlichen Organismus und somit zu Veränderungen bei der Hippursäureausscheidung führen. Dazu gehören Stoffwechseler-

krankungen, Parenchymschäden, Resorptionsstörungen sowie Allgemeinerkrankungen, die direkt und indirekt auf Leber und Niere einwirken und somit auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben.

Veränderte Hippursäurewerte im Urin können bei fast allen Formen von Erkrankungen auftreten, zu denen Leber und Niere in Beziehung stehen; denn diese beiden Organe sind bekanntlich für die Mobilisation des Glykokolls, für die Paarung und die Synthese verantwortlich.

Daher ist es auch verständlich, daß bei einer Versuchsperson, die die "normalen" Hippursäurewerte ermitteln soll, diese Faktoren vollständig ausgeschaltet sein müssen, da sonst falsche Untersuchungsergebnisse erzielt werden. Insbesondere darf ein Proband folgende Krankheiten nicht aufweisen:

Leber- und Nierenschäden	(STRUWE 1953, FLASCHEN- TRÄGER und LEHNARTZ 1957 und 1966, JOHANNSEN und Mitarb. 1962)
Anämie (speziell): perniziöse Anämie	(STRUWE 1953)
lipophile Dystrophie	(STRUWE 1953)
Hyperthyreoidismus	(STRUWE 1953, FLASCHEN- TRÄGER und LEHNARTZ 1956, VAN SUMERE und Mitarb. 1969)
multiple Sklerose	(VOLLGRAFF 1967)
Schizophrenie	(GEORGI 1950, STRUWE 1956)

2.8.3. Psychische Faktoren

Außer den eben angeführten Faktoren, die die "normalen" Hippursäurewerte bei einer Versuchsperson beeinflussen können, ist es auch möglich, daß psychische Faktoren dabei eine Rolle spielen und somit die Hippursäureausscheidung verändern können.

PERSKY und Mitarb.(1950) konnten anhand von Versuchsergebnissen nachweisen, daß beträchtliche Unterschiede in der ausgeschiedenen Hippursäuremenge zwischen ängstlichen und nicht ängstlichen Versuchspersonen bestehen. Grundsätzlich konnte aufgezeigt werden, daß bei furchtsamen Personen die Hippursäuremengen im Urin höhere Werte gegenüber weniger ängstlichen erreichten (LA DOU und Mitarb. 1962, GEORGI 1950).

3. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson über einen Zeitraum von 17 Tagen zu bestimmen.

In einer zweiten Versuchsreihe ermittelt sie den Einfluß einer Fremdsubstanz - in diesem Falle reine Chinasäure - auf die Ausscheidung der Hippursäure bei derselben Versuchsperson.

Ferner soll eruiert werden, ob ein "Wach - Schlaf - Rythmus" bzw. ein "Tag - Nacht - Rythmus" für die ausgeschiedene Hippursäuremenge besteht.

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Vorbereitung der Versuche

4.1.1. Auswahl der Versuchsperson

Bei den Eigenuntersuchungen müssen die oben angeführten endogenen Faktoren, welche auf die Hippursäureausscheidung oder -synthese in irgend einer Weise Einfluß haben, ausgeschaltet werden.

Der Proband muß folglich klinisch gesund sein. Ferner darf die Versuchsperson nicht leicht erregbar sein: starke psychische Erregung stimuliert die Hippursäureproduktion, sodaß die Hippursäuremenge im Urin bei furchtsamen Personen grundsätzlich höher ist, als bei weniger ängstlichen (LA DOU und Mitarb. 1962, GEORGI 1950).

Der Autor (Alter: 25 Jahre, Körpergewicht: 72 kg, Größe: 177 cm) erfüllte diese Bedingungen.

4.1.2. Versuchstechnik

Folgende Arbeitsgänge müssen vollzogen werden:

Frischer Urin wird s o f o r t mit 20% iger Weinsäure

auf pH 2-3 angesäuert und gekühlt, um die Hippuricase auszuschalten (FLASCHENTRÄGER 1951).

25 ml jeder gekühlten Harnportion werden dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2-3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlich-brauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes übrig bleibt.

Nach Abkühlung diese Gefäßes wird der am Boden zurückgebliebene Extraktückstand in 1 ml Alkohol gelöst. Von dieser Lösung werden 0,04 ml auf eine Kieselgelplatte aufgetragen (DC- Fertigplatte Woelm-Kieselgel F 254/366 der Firma M. Woelm, 344 Eschwege). Anschließend wird das aufgetragene Stoffgemisch mit einem handelsüblichen Haartrockner eingetrocknet. Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch, bestehend aus 80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan und 10 ml Eisessig (ZIENER 1971) gestellt. Nach etwa 90-120 Minuten hat die Laufmittelfront eine Strecke von 15 cm auf der Kieselgelplatte zurückgelegt, wobei das am unteren Rand aufgetragene Stoffgemisch in seine einzelnen Bestandteile getrennt wurde, die nach der Entwicklung der Platte als voneinander getrennte Flecken unter UV-Licht sichtbar gemacht werden können.

Das Verhältnis der Wanderungsstrecke der Substanz vom Ausgangspunkt zur Wanderungsstrecke der Lösungsmittelfront bezeichnet man als RF- Wert. Er hängt von verschied-

denen Variablen, wie Temperatur, Zusammensetzung der stationären Phase (Kieselgel) und der beweglichen Phase (Lösungsmittel) ab.

Um unter UV-Licht die Hippursäure und eventuell vorhandene Bezoessäure eindeutig identifizieren zu können, wurde vor dem Einstellen der Platte in das Laufmittel neben dem zu untersuchenden Stoffgemisch je ein Tropfen reine, in Alkohol gelöste Hippursäure bzw. Bezoessäure aufgetragen, die ebenfalls wie das Stoffgemisch bzw. die einzelnen Substanzen auf der Kieselgelplatte nach oben wanderte. Die RF- Werte der Reinsubstanzen wurden zur Identifizierung der Hippursäure bzw. der Bezoessäure aus dem Stoffgemisch herangezogen. Sodann erfolgte das Markieren der Absorptionsflecken unter dem UV-Licht, das Abkratzen und Lösen der Substanz in 5 ml Boratpuffer (pH 9,82). Nach 15 Minuten Stehenlassen wurde die Lösung bei 1200 U/Min. 5 Minuten lang zentrifugiert.

1. Messung:

Von der klaren, überstehenden Flüssigkeit wird mit einer Pipette vorsichtig 1 ml entnommen und in eine Quarz - Küvette gegeben, in eine zweite zum Vergleich Boratpufferlösung (pH 9,82). Beide Küvetten werden für die Quantitätsmessung in einen selbstregistrierenden UV-Spektrographen gestellt. Sodann läßt man das Gerät einen

Wellenbereich von 360 - 220 nm durchlaufen, um die vollständige Aufzeichnung der charakteristischen Hippursäurekurve zu erhalten:

Maximum bei 225 nm

Minimum bei 212 nm

Die quantitative Auswertung erfolgte aufgrund der Extinktion in Boratpufferlösung anhand einer entsprechenden Eichkurve.

2. Messung:

Man versetzt die in der Quarz- Küvette befindliche, zu messende Boratpuffer - Hippursäure (bzw. Benzoesäure) - Lösung mit zwei kleinen Tropfen konzentrierter NaOH, schüttelt gut durch und wartet, bis die leicht getrübbte Flüssigkeit klar geworden ist (pH 14). Danach wird die Extinktionsmessung im gleichen Wellenlängenbereich wiederholt.

Schulter bei 227 nm

3. Messung:

Nach Zugabe von 5-6 Tropfen konz. H_2SO_4 zu der Flüssigkeit (pH 1-2) erfolgt erneut die Extinktionsmessung wie unter 1. Die Kurve muß dann folgendes Bild ergeben:

Maximum bei 227 nm

Minimum bei 210 nm

4.1.3. Wiederfindungsversuche

Um die Brauchbarkeit und die Genauigkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure und mit Hippursäure durchgeführt. Hierbei wurden vorher genau bestimmte Mengen der beiden Säuren zu jeweils 25 ml Urin (angesäuert mit 20%-iger Weinsäure) dazugegeben und die Messungen nach der unter 4.1.2. beschriebenen Versuchstechnik durchgeführt.

4.1.3.1. Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Die Versuchstechnik war dieselbe wie oben beschrieben. Nur wurden zu je 25 ml Urin vor dem dreimaligen Ausschütteln mit je 50 ml Äther noch 2500 µg, 2000 µg, 1500 µg, 1000 µg, 500 µg Benzoesäure dazugegeben. Da Benzoesäure gegenüber Hippursäure auf der Kieselgelplatte schneller nach oben wanderte, nahmen wir die Platte bereits nach 25-30 Minuten aus der Küvette. Die fertig entwickelte Platte wird unter UV-Licht gelegt, um die Absorptionsflecken der, dem Urin zugesetzten Benzoesäure und der zu seiner Identifizierung mitgelaufenen, reinen, in Alkohol gelösten Benzoesäure zu erkennen.

Die weiteren Arbeitsgänge entsprechen wiederum der oben beschriebenen Versuchstechnik, einschließlich der quantitativen Auswertung im UV- Spektrophotometer:

in Boratpuffer: Maximum bei 221 nm

Minimum bei 211 nm

in H_2SO_4 : Maximum bei 229 nm

Minimum bei 210 nm

Folgende Tabelle zeigt, welche Ergebnisse bei den Wiederfindungsversuchen mit Benzoesäure erzielt wurden:

Tabelle 1: Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Zu 25 ml Urin gegeb. Menge Benzoesäure (μg)	wiedergef. Menge Benzoesäure (μg)	wiedergef. Menge Benzoesäure (%)
2500	2165	86,6
2500	1800	72,0
2500	2200	88,8
2500	2118	84,7
2000	1596	79,8
2000	1625	80,1
2000	1590	79,5
1500	1031	68,7
1500	1183	78,8
1000	848	84,8
1000	893	89,3
500	388	77,6

Ergebnis: Im Mittel wurden 80,8% der hinzugefügten Benzoesäure wiedergefunden.

Weitere Versuchsreihen ergaben, daß mit dem UV- Spektrographen die Nachweisgrenze von Benzoesäure bei einem Grenzwert von 6,7 ug/ml liegt. Niedrigere Werte lassen keine charakteristische Benzoesäurekurve mehr erkennen, obwohl auf der Dünnschichtplatte noch 1-2 µg durch Absorption erkennbar sind.

4.1.3.2. Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Auch hier hielten wir uns an die unter 4.1.2. beschriebene Versuchstechnik, nahmen jedoch von denselben Urinproben, die in der Zwischenzeit weiterhin gut gekühlt wurden, nochmals 25 ml und gaben dazu 50 % der für 25 ml dieser Urinprobe ermittelten Hippursäuremenge zusätzlich dazu. Dann erfolgte die weitere Aufbereitung nach der obigen Methode. Bei der Berechnung hätte nun ein um 50 % höherer Hippursäurewert gefunden werden müssen, als er ohne zusätzliche Hippursäuremenge ermittelt worden war.

Tabelle 2: Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

in 25 ml Urin ent- haltene Menge Hippur- säure	zugegeb. Menge Hippur- säure (1/2 von Spalte 1)	Extink- tion der BP- Kurve	Ver- dün- nung	Hip- pur- säu- re	wieder- gefund. Menge Hippur- säure	Aus- beute an Hippur- säure	gefund. Menge zugegeb. Hippur- säure
(μg)	(μg)	$\left[\frac{\lambda_{\text{max}}}{\times 100} \right]$		($\mu\text{g}/$ ml)	($\mu\text{g}/$ 25 ml)	(μg)	(%)
6280	3000	83,5	20	17,0	8500	2220	74,0
6280	3000	58	30	11,8	8950	2670	89,0
6280	3500	65	27,5	13,2	9075	2795	79,9
6280	3500	77	17,5	15,7	8791	2551	72,9
3170	1500	57	15	11,6	4350	1180	78,7
3170	1500	88,5	10	18,0	4500	1330	88,7
4095	2000	91,5	12,5	18,5	5812	1717	85,8
4095	2000	76,5	15	16,0	5850	1755	87,7
3398	1500	91,5	10	18,6	4650	1252	83,5
3398	1500	89	10	18,1	4525	1127	75,1
5625	3000	87	17,5	17,7	7744	2119	70,6
5625	3000	90	17,5	18,3	8006	2381	79,4

Ergebnis: Im Mittel wurden 82,1 % der hinzugefügten Hippursäuremenge wiedergefunden.

4.1.4. Wahl der Fremdsubstanz

Chinasäure

Die linksdrehende Chinasäure, L-Chinasäure, gewöhnlich schlechthin Chinasäure genannt, wurde bereits 1790 erstmals von F.Ch.Hofmann aus Chinarinde isoliert und hat daher ihren Namen.

Seither wurde die Chinasäure aus einer Reihe weiterer Pflanzen isoliert und ist Bestandteil vieler Nahrungsmittel.

Der Extrakt aus Chinarinde (cortex chinae) ist neben anderen aromatischen Drogen in einigen Bittermandeln enthalten. Diese Amara bzw. Stomachica finden bei Appetitlosigkeit, vegetativen Dystonien, nervösen Magenstörungen und grippösen Infekten Anwendung und sind unter dem Namen Caliton^R (Dung, Freiburg), Chinalecit^R (Nattermann, Köln) und China-Nervisal^R (Lappe, Bensheim) im Handel (HELLWIG, 1961, GEHE 1960).

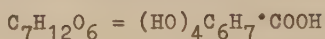
Chinasaurer Harnstoff ist in Urol^R (Dr.Schütz u. Co., Bonn), chinasaures Lithium in Urosin^R (Ver.Chininfabrik Zimmer u. Co., Mannheim), chinasaures Piperazin in Sidonal^R, das Chinasäureanhydrid in Neu-Sidonal^R (Boehden u. Co., Berlin) enthalten.

Diese Medikamente finden als Antiarthritika und Uricosurica Anwendung bei Gicht, Harngrieß und harnsaurer

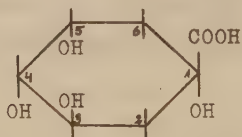
Diathese (IPPEN 1968, GEHE 1933), sind jedoch nicht mehr im Handel, bzw. ihre Herstellung wurde inzwischen eingestellt (GEHE 1960).

4.1.4.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Summenformel:



Strukturformel:



Systemat. Name:

1,3,4,5 - Tetrahydroxy - cyclo-
hexan - carbonsäure

Molekulargewicht:

192,16

Schmelzpunkt:

$F = 161^{\circ} - 162^{\circ}\text{C}$

Kristalle:

sauer schmeckende, monokline, kleine Prismen, triboluminescent

Dichte:

1,657 (bezogen auf Wasser 9°C)

Opt. Aktivität:

$[\alpha]_D^{20} = -42^{\circ}$ bis -44°C (Wasser)

Löslichkeit:

leichtlöslich in Wasser und Eisessig, Wärmetönung beim Lösen in Wasser

Löslichkeit:

1 Teil löslich in 50 Tln. 95% igem Alkohol
31 Tln. 90% igem Alkohol
14 Tln. 80% igem Alkohol
6,6 Tln. 60% igem Alkohol
(bei 14°C)

Fast unlöslich in Petroläther, Benzol und Äther.

Elektr. Dissoziationskonstante:

$$k \approx 2,77 \times 10^{-4} \text{ bei } 14^{\circ}\text{C}$$

Bezugsquellen:

Merck; Schuchardt

Literatur:

RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und LEH-
NARTZ 1966, RÖMPP 1966, KARRER 1958,
BEILSTEIN 1927, 1932, 1949, 1971.

4.1.4.2. Vorkommen

Die Chinasäure ist eine im Pflanzenbereich weit verbreitete Säure und kommt im Obst und in verschiedenen Gemüsen vor (ADAMSON und Mitarb. 1970).

Hauptlieferanten für die Chinasäure sind:

(Back-) Pflaumen (STRUWE 1953, ASATOOR 1965, PAG-
NOTTO und LIEBERMAN 1967).

Kaffee	(TOMPSETT 1961, ASATOOR 1965, RÖMPP 1966, PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967, ADAMSON und Mitarb. 1970)
Preißelbeeren	(BODEL und Mitarb. 1959, RÖMPP 1966, PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967)
Brombeeren	(RÖMPP 1966)
Stachelbeeren	(RÖMPP 1966)
Zuckerrüben	(ASATOOR 1965, RÖMPP 1966)
Äpfel	(BODEL und Mitarb. 1959, ASATOOR 1965)
Birnen	(BODEL und Mitarb. 1959, ASATOOR 1965)
Pfirsiche	(BODEL und Mitarb. 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970)
Aprikosen	(BODEL und Mitarb. 1959)

Außerdem wurde Chinasäure noch aus weiteren Pflanzen
isoliert:

Nadeln der Lärche, Ceder und Fichte, aus Blättern der
Bärentraube, Tabakblättern, Moosbeeren, Wiesenheu
(zu 0,6%), Angelikawurzel, aus Teeblättern ein Galloyl-
ester, Theogallin genannt (KARRER 1958, BEILSTEIN 1927,
1932, 1949, 1971).

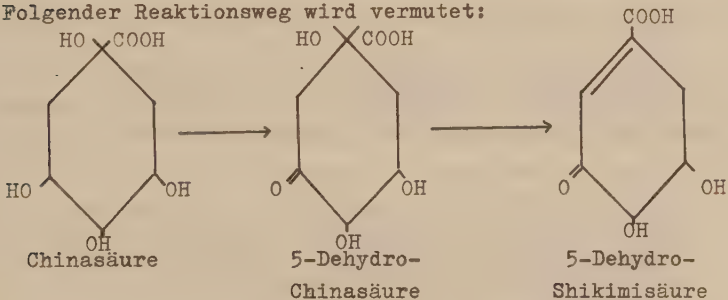
4.1.4.3. Aromatisierung

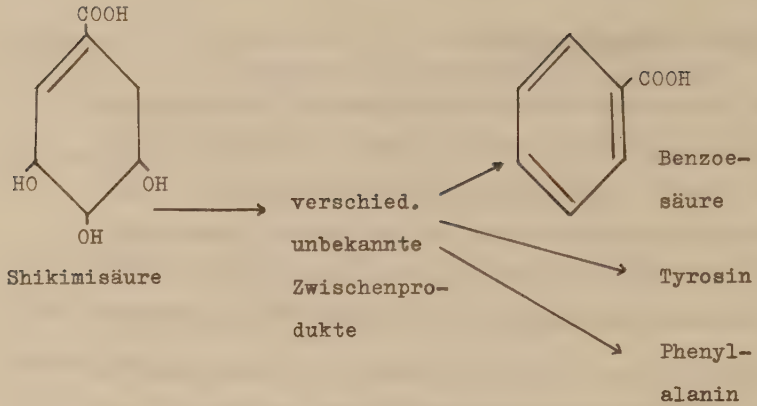
Für eine Aromatisierung der Chinasäure im menschlichen Organismus konnten BEER, DICKENS und PEARSON (1951) den Beweis erbringen. Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird Chinasäure in Benzoessäure umgewandelt und nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD, VUILLEMIER, BRUBACHER 1955).

Für die Aromatisierung im menschlichen Organismus kommen Darmbakterien in Betracht (BODEL und Mitarb. 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970, COTRAN und Mitarb. 1960, ASATOOR und Mitarb. 1965).

Noch nicht geklärt ist bisher, ob auch menschliches Gewebe in der Lage ist, die Aromatisierung und Dehydrierung durchzuführen. Genaue Untersuchungen über den Ort der Aromatisierung und die noch unbekannten Metaboliten stehen noch aus.

Folgender Reaktionsweg wird vermutet:





(WILLIAMS 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970)

4.2. Durchführung der Versuche

4.2.1. Leerversuch

Der Leerversuch wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen "Normalwerte" der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge in mg	je Portion Urin
Hippursäuremenge in mg%	je Portion Urin
Hippursäuremenge in mg	je Tag

Der Leerversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 17 Tagen, wobei folgende Bedingungen auferlegt waren:

Vor Versuchsbeginn ein achttägiges medikamentenfreies Intervall.

Ernährung durch Normalkost. - In einem "Speiseplan" (siehe unter 5.2.) wurden Datum, Uhrzeit, Menge und Art der Speisen und Getränke festgehalten.

Sofortige Bearbeitung des Harns - in Ausnahmefällen Kühlung bis zur Untersuchung.

Keine Medikamenteneinnahme während des Leerversuchs.

4.2.2. "Diät" - Versuch

In einem 16 Tage dauernden Versuch sollte eruiert werden, in welchem Maße "Diätkost" die Hippursäureausscheidung bei derselben Versuchsperson beeinflusst, bis zu welchem Minimalwert die Hippursäureausscheidung gesenkt werden kann.

Die Bedingungen waren mit denen im Leerversuch identisch. Lediglich der Zeitraum war um einen Tag kürzer angesetzt und statt der Normalkost wurde "Diätkost" verabreicht.

Unter "Diätkost" ist keine Krankenkost, wie z.B. beim Diabetes mellitus zu verstehen, sondern eine Kost, die exogene Faktoren, die eine erhöhte Hippursäureausscheidung zur Folge haben, ausschließt.

Im Speiseplan durften folglich nicht erscheinen:

Gemüse

Obst (Konfitüre)

Fruchtsäfte

Bohnenkaffee

Alkohol

Tee

Tabak und Zigaretten

konservierte Lebensmittel (z.B. Fisch)

4.2.3. Versuch mit Chinasäure

In dem 8 Tage durchgeführten Versuch, in welchem weiterhin "Diätkost" eingenommen wurde, sollte ermittelt werden:

1. ob Benzoesäure bei allen Versuchen zu finden ist, und
2. ob und in welchem Umfang Chinasäure die Hippursäureausscheidung beeinflusst.

Ablauf

Am 2. März 1972 wurden um 8⁰⁰ 0,5 gr reine Chinasäure in einer Gelatine kapsel eingenommen (Chinasäure von Merck, LAB Art. 218).

5.1. Graphische und tabellarische Darstellung der Ergebnisse

In den folgenden drei Tabellen sind alle beim Leerver- such, beim Versuch mit "Diät kost" und beim Versuch mit Chinasäure gemessenen und errechneten Werte zusammen- gefaßt:

Tabelle 3: Leerver such

Nr.	d.	Extink-	Verdün-	Hippur-	Urin-	Hippursäure	Tagesmenge
Urin-	tion	der BP-	nungs-	säure	menge	je Urinprobe	Hippursäu-
probe	der	faktor					re
	Kurve		($\mu\text{g}/$	(ml)	(mg%)	(mg)	(mg)
	$[\lambda_{\text{max}} \cdot 100]$		ml)			ges.	
5	II	30	30	6,2	460	18,6	85,56
6	I	81	60	16,5	180	99,0	178,20
6	II	78	50	16,0	380	80,0	304,00
7	I	66	30	13,4	200	40,2	80,40
							263,76
							384,40

Fortsetzung von Tabelle 3

Nr.	d. Extink-	Verdün-	Hippur-	Urin-	Hippursäure	Tagesmenge	
Urin-	tion	nungs-	säure	menge	je Urinprobe	Hippursäure	
probe	der BP-	faktor					
	Kurve		($\mu\text{g}/$	(ml)	(mg%)	(mg)	(mg)
	$\left[\lambda_{\text{max}} \cdot 100\right]$		ml)			ges.	
7	II	76	30	15,5	320	46,5	160,80
7	III	76	10	15,5	470	15,5	72,85
8	I	67	15	13,6	380	20,4	77,52
8	II	69	60	14,0	495	84,0	401,58
9	I	73	30	14,8	260	44,4	115,44
9	II	93	25	18,9	525	47,3	248,06
9	III	76	45	15,5	420	69,8	292,95
10	I	79	20	16,1	200	32,2	64,40
10	II	84	50	17,1	440	85,5	376,20
11	I	61	35	12,4	390	43,4	169,56
11	II	53	40	10,7	380	42,8	161,64
12	I	93	35	18,9	220	66,15	145,53
12	II	93	30	18,9	380	56,7	215,46
13	I	87	40	17,7	200	70,8	141,60
13	II	86	50	17,5	460	87,5	402,50
14	I	82	30	16,7	195	50,1	97,70
14	II	80	25	16,3	400	40,75	163,00
15	I	92	35	18,7	200	65,45	130,90
15	II	74	35	15,0	410	52,5	215,25
16	I	93	25	18,9	200	47,25	94,50
16	II	58	30	12,1	420	36,3	152,46
17	I	77	30	15,8	250	47,4	118,50
17	II	53	30	10,7	480	32,1	154,08
18	I	80	30	16,3	330	48,9	146,70

Fortsetzung von Tabelle 3

Nr. d. Urinprobe	Extinktion der BP-Kurve $\left[\lambda_{\max} \cdot 100 \right]$	Verdünnungsfaktor	Hippursäure ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Urinmenge (ml)	Hippursäure je Urinprobe (mg%)	(mg) ges.	Tagesmenge Hippursäure (mg)
18 II	80	35	16,3	500	57,5	285,25	
19 I	77	20	15,8	390	31,6	123,24	408,49
19 II	63	35	12,9	420	45,15	189,63	
20 I	90	30	18,3	330	54,9	171,17	360,80
20 II	93	25	18,9	350	47,25	165,38	
21 I	72	25	14,6	245	36,5	89,43	254,81
21 II	63	30	12,7	380	38,1	144,78	
22 I	86	25	17,5	260	43,75	113,75	258,53

Tabelle 4: Versuch mit "Diätkost"

Nr. d. Urin- probe	Extink- tion der BP-	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Urinprobe	Tagesmenge Hippursäure
	Kurve $\left[\lambda_{\max} \cdot 100 \right]$		($\mu\text{g}/$ ml)	(ml)	(mg%)	(mg) ges.
22 II	81,5	20	16,6	400	33,2	132,80
23 I	95	15	19,3	200	28,95	57,90
23 II	51	15	10,3	360	35,45	127,62
24 I	88,5	12,5	18,0	250	22,5	56,25
----- Beginn der Diät - Werte -----						
24 II	83,5	12,5	17,0	360	21,25	76,50
25 I	73,5	10	14,9	300	14,9	54,70
25 II	53,5	7,5	10,8	460	8,1	37,26
25 III	61,5	7,5	12,5	360	9,37	33,73
26 I	91	15	18,5	200	27,25	55,50
26 II	50,5	15	10,2	460	15,3	70,38
27 I	93,5	10	19,0	260	19	49,40
27 II	85	10	17,3	475	17,3	72,17
28 I	82,5	6,5	16,8	450	10,9	49,14
28 II	65	12,5	13,1	490	16,38	72,16
29 I	87	7,5	17,8	360	12,35	44,46
29 II	89	10	18,1	420	18,1	76,02
1 I	95	7,5	19,3	340	14,48	49,25
1 II	71,5	10	14,5	480	14,5	69,60
2 I	53	10	10,7	435	10,7	45,47

Tabelle 5: Versuch mit Chinasäure

Nr.	d.	Extink- Urin- probe	tion der BP- faktor	Verdün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Urinprobe	Tagesmenge Hippursäure
					($\mu\text{g}/\text{ml}$)	(ml)	(mg%)	(mg) ges.
			Kurve $[\lambda_{\text{max}} \cdot 100]$					(mg)
am 2. März um 8 ⁰⁰ Uhr Einnahme von 1x 0,5 gr Chinsäure								
2	II	82,5		7,5	16,8	430	12,6	54,18
2	III	82		7,5	16,7	180	12,88	23,20
3	I	95		50	19,3	340	96,5	328,10
3	II	93,5		10	19,0	475	19,0	90,25
4	I	83		12,5	16,9	390	21,13	82,40
4	II	70,5		10	14,3	480	14,3	68,64
5	I	91		10	18,5	270	18,5	49,95
5	II	81		10	16,5	410	16,5	67,65
6	I	80,5		10	16,4	330	16,4	54,12
6	II	66,5		12,5	13,5	470	16,87	78,60
7	I	86,5		15	17,6	180	26,1	46,98
7	II	56		15	11,4	450	17,1	76,95
8	I	94		10	19,1	240	19,1	45,84
8	II	78		10	15,9	490	15,9	77,91
9	I	83		15	17,0	170	25,5	43,35
----- Ende der Diät -----								
9	II	87		10	17,7	450	17,7	79,65
10	I	61		15	12,4	360	18,6	66,96
10	II	66		40	13,4	470	53,6	251,92
11	I	89		20	18,1	350	36,2	126,70

Ende der Versuchsreihe

Abb. 1 Leerversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin

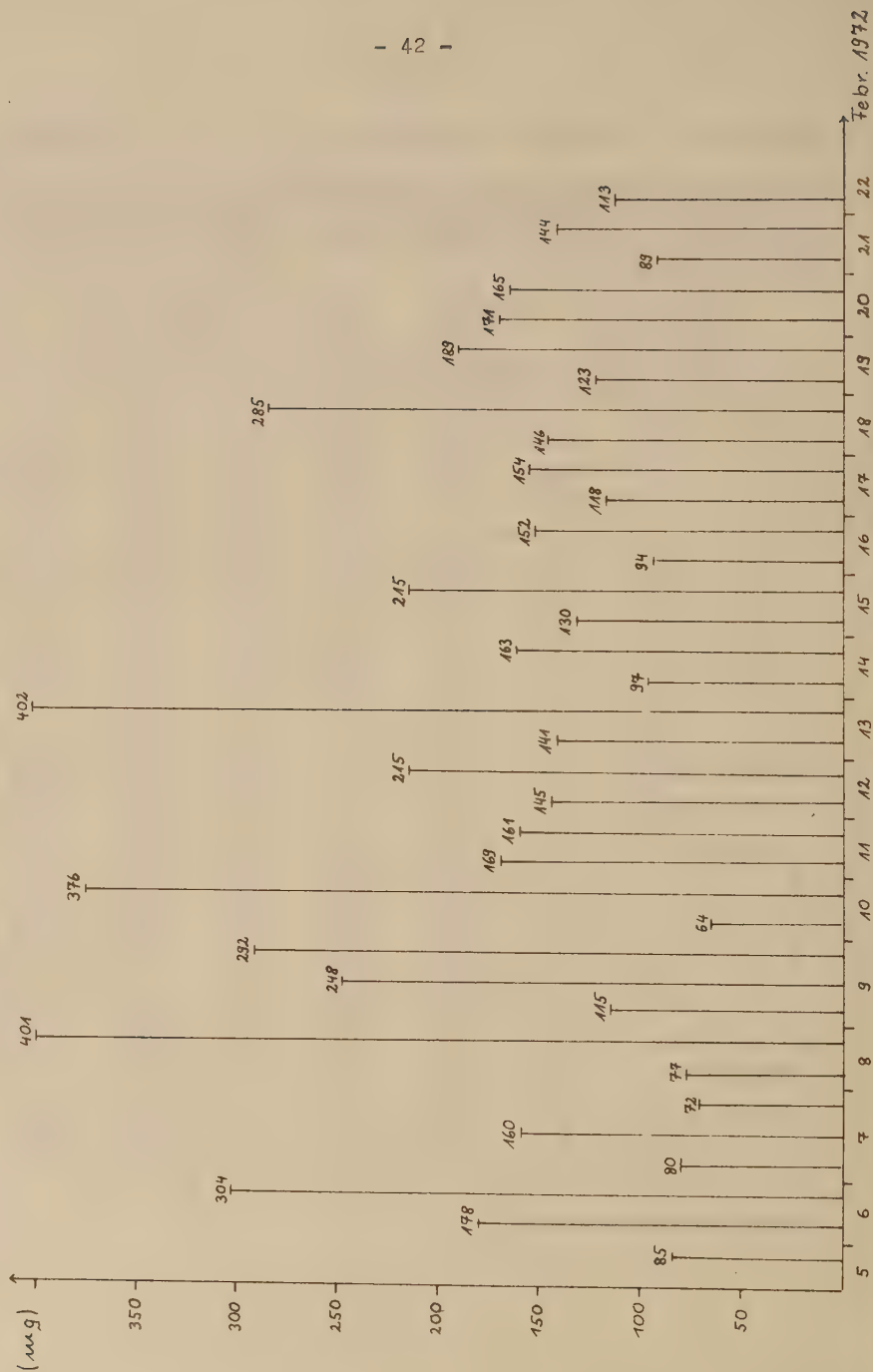


Abb.2 Leerversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

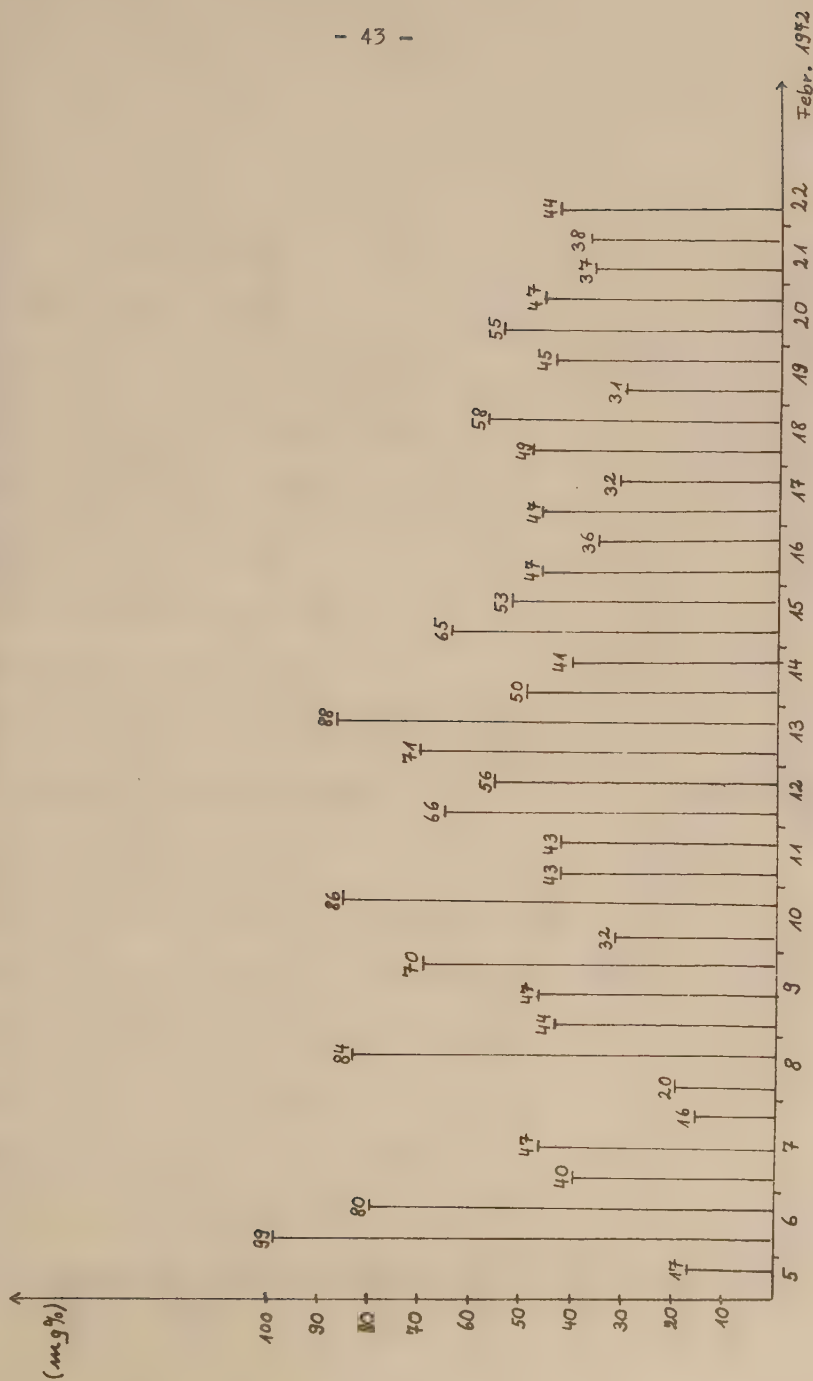


Abb. 3 Leerversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag

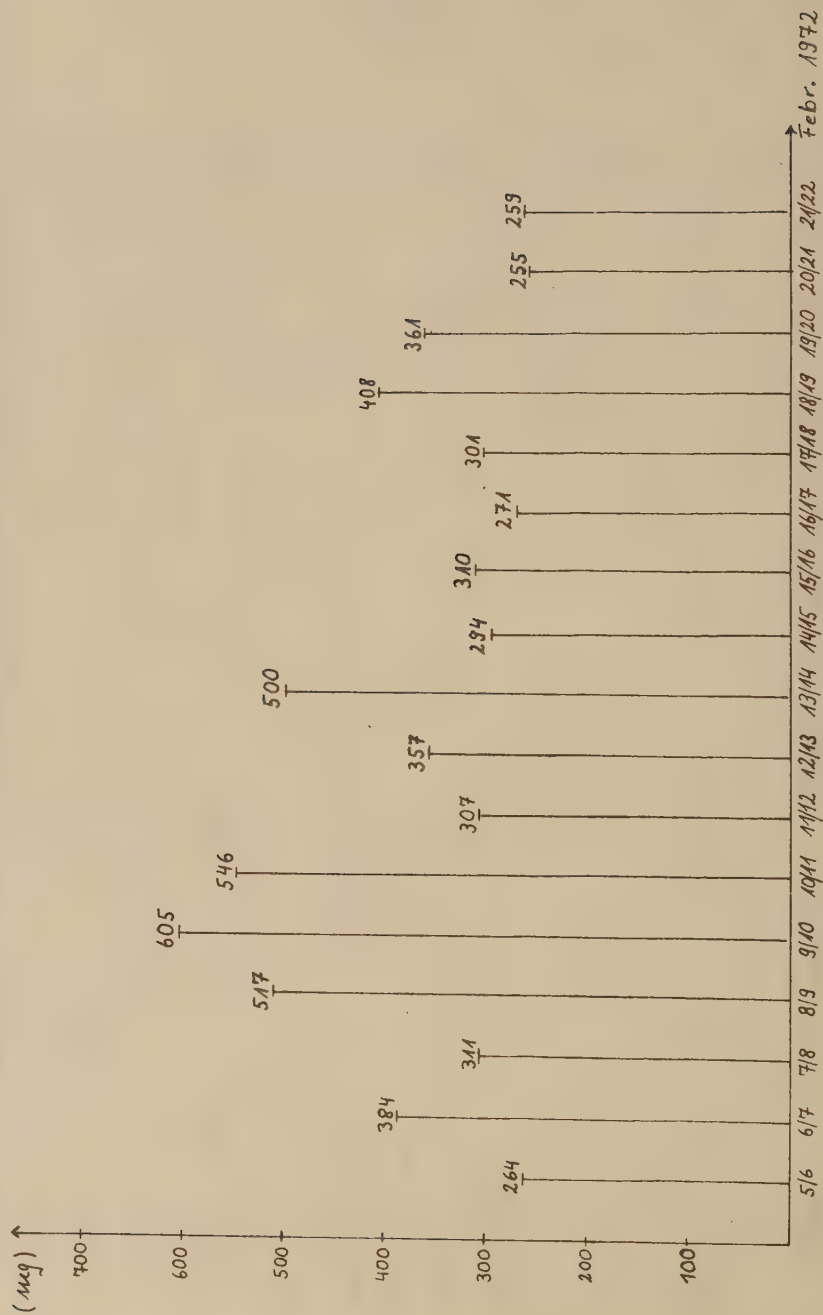


Abb. 4 Diät- und Chinasäureversuch: Hippursäuremenge (mg)
je Portion Urin

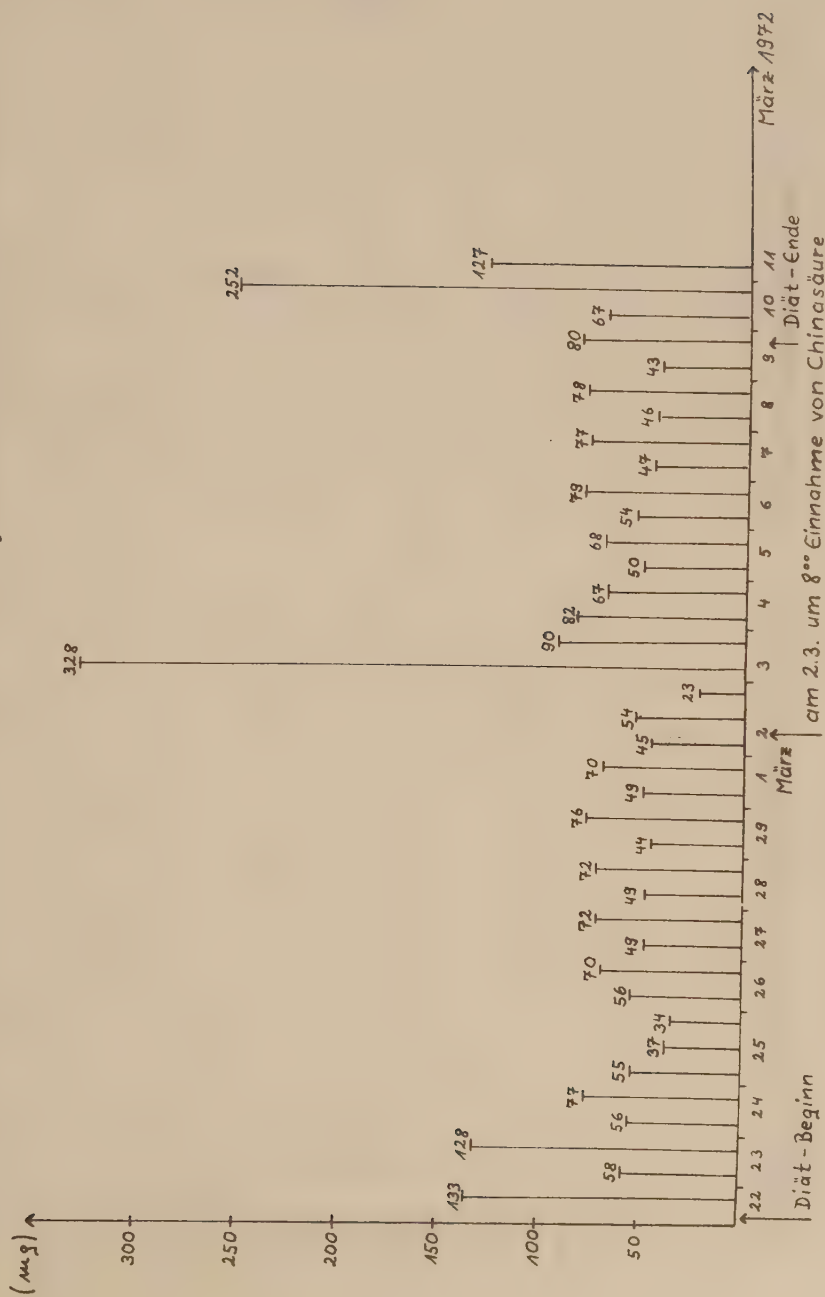


Abb. 5 Diät- und Chinasäureversuch: Hippursäuremenge (mg %) je Portion Urin

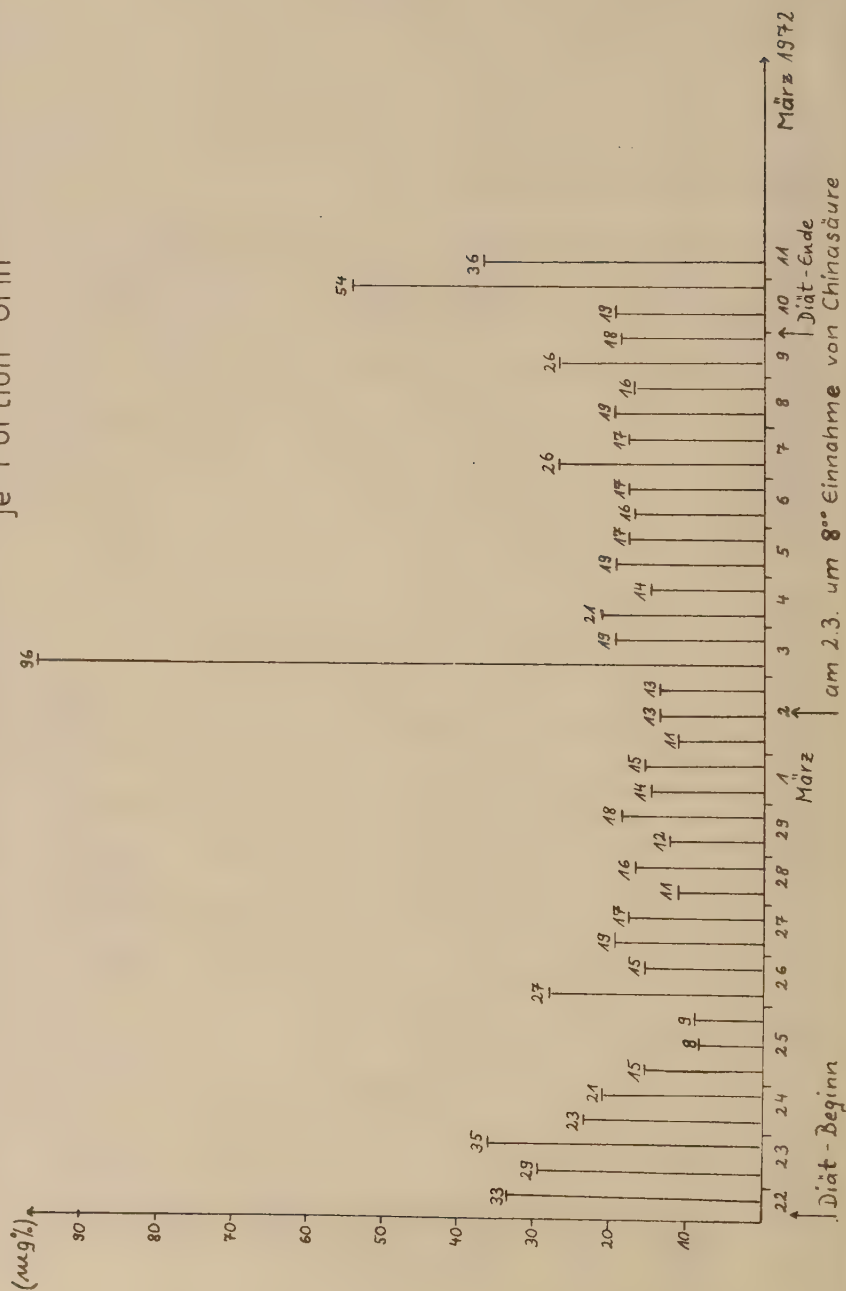
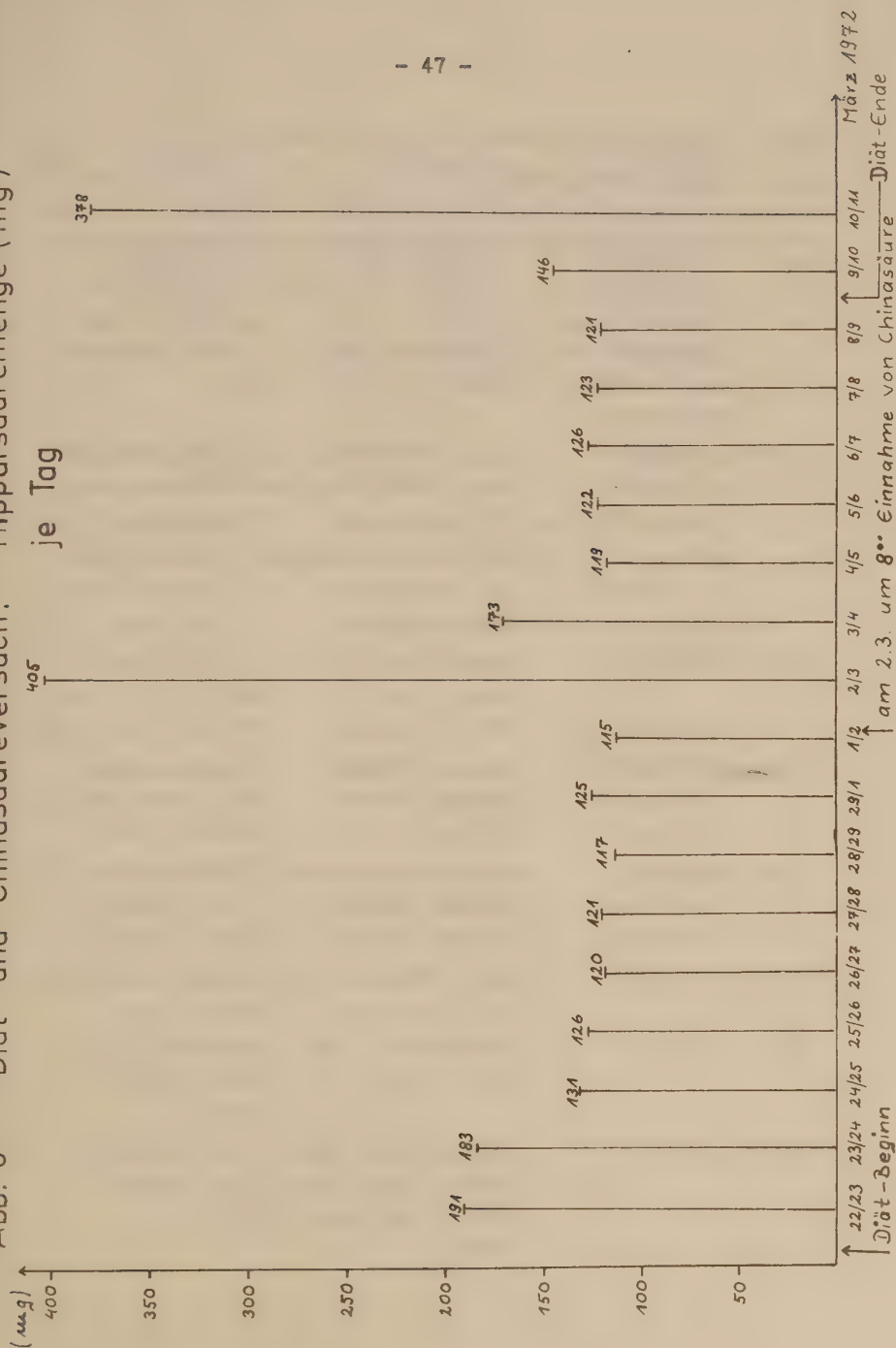


Abb. 6 Diät- und Chinasäureversuch: Hippursäuremenge (mg) je Tag



5.2. Speiseplan für die Zeit vom 5. Februar 1972
bis 11. März 1972

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
5.2.	2 Tassen Kaffee 3 Scheiben Brot mit Marmelade und Butter	Schweinefleisch, Kartoffeln, Bier, Salat	Schnitzel, Pommes frites, Limonade, Joghurt
6.2.	wie oben	Kotelett, Kartoffeln, Salat, Bier	3 Scheiben Brot mit Käse und Wurst 2 Tassen Tee
7.2.	wie oben	Nudelsuppe, Schaschlik, Curryreis, Salat, Bier	3 Scheiben Brot Käse, Wurst, Bier
8.2.	wie oben	Tomatensuppe, Ravioli, Reis, Salat	4 Scheiben Brot Käse, Wurst, Tee, Obst
9.2.	wie oben	Steaks, Pommes frites, Salat, Bier	3 Scheiben Brot Käse, Wurst, Tee, Joghurt, Obst
10.2.	wie oben	Gemüsesuppe, Bratwürste, Kraut, Wirsching, Bier	3 Scheiben Brot Käse, Wurst, Milch, Joghurt
11.2.	wie oben	Saure Nieren, Kartoffeln, Salat	2 Tassen Kaffee Kuchen, Obst
12.2.	wie oben	Sauerbraten, Knödeln, Salat, Bier	2 Scheiben Brot Käse, Kaffee, Kuchen
13.2.	wie oben	Tomatensuppe, Kotelett, Kartoffelsalat, Endivien- salat	3 Scheiben Brot Wurst, Gurken, Obst

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
14.2.	2 Tassen Kaffee 3 Scheiben Brot mit Butter und Marmelade	Nudelsuppe, Schwei- nefleisch, Kartof- feln, Salat	Wurstsalat, Bier Brot, Obst, Joghurt
15.2.	wie oben	Erbsensuppe, Schaschlik, Reis, Salat, Bier	Bratwürste, Brot Bier
16.2	wie oben	Beefsteak, Kartof- feln, Salat	4 Scheiben Brot Wurst, Bier
17.2.	wie oben	Griessuppe, Schwei- zer Steaks, Pommes frites	3 Scheiben Brot Sulze, Bier Joghurt
18.2.	wie oben	Gulaschsuppe, Ome- lett, Schinken, Obst	4 Scheiben Brot Wurst, Käse, Bier
19.2.	wie oben	Bratwürste, Kraut, Salat	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, Bier
20.2	wie oben	Beefsteak, Kartof- feln, Salat	Wurstsalat, 3 Semmeln, Bier
21.2	wie oben	Zwiebelsuppe, Ko- telett, Kartoffeln Salat	3 Scheiben Brot Käsa, Tee, Joghurt

Beginn der "Diätkost"

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
22.2.	1 Glas Milch 2 Scheiben Brot, Butter	3 Scheiben Brot, Wurst, Joghurt	Schweinebraten Kartoffeln, 1 Glas Sprudel
23.2.	wie oben	Kotelett, Kartoffeln	3 Scheiben Brot Schinken, 1 Glas Milch
24.2.	wie oben	Milchreis, Sem- meln, Joghurt	3 Scheiben Brot Käse
25.2	wie oben	Saure Nieren, Kar- toffeln, 1 Glas Sprudel	2 Scheiben Brot Bratwürste, 2 Glas Sprudel
26.2	wie oben	Schnitzel, Kartof- feln, 1 Glas Spru- del	2 Scheiben Brot Bratwürste, 1 Glas Sprudel
27.2	wie oben	Omelett, Schinken, Joghurt	3 Scheiben Brot Wurst, 1 Glas Sprudel
28.2.	wie oben	Rouladen, Nudeln,	3 Scheiben Brot Schinken, 1 Glas Milch
29.2.	wie oben	Fleischkäse, Kar- toffeln, 1 Glas Sprudel	3 Scheiben Brot Käse, 1 Glas Sprudel
1.3.	wie oben	Beefsteak, Kartof- feln, Ei	3 Scheiben Brot Wurst, 1 Glas Sprudel
2.3.	wie oben	Schinken, Ei, Kar- toffeln, Joghurt	3 Scheiben Brot Käse, 1 Glas Sprudel

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
3.3.	1 Glas Milch 2 Scheiben Brot, Butter	Spiegeleier, Kar- toffel, 1 Glas Milch	4 Scheiben Brot Käse, 2 Glas Milch
4.3.	wie oben	Steak mit Kroket- ten, 1 Glas Spru- del	Nudeln mit Ei 1 Glas Sprudel
5.3.	wie oben	Rinderbraten, Nu- deln, Joghurt	3 Scheiben Brot Wurst, 1 Glas Sprudel
6.3.	wie oben	Fleischkäse, Ei, Pommes frites	2 Scheiben Brot Käse, 1 Glas Milch
7.3.	wie oben	Kotelett, Kartof- feln, Joghurt	3 Scheiben Brot Schinken, 2 Glas Sprudel
8.3.	wie oben	Schinken, Ei, Kartoffeln	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, 1 Glas Milch

Ende der "Diät"

9.3.	1 Tasse Tee 2 Scheiben Brot Butter, Marme- lade	Saure Nieren, Kar- toffeln, Salat, Bier	Wustsalat, Brot Bier, Obst
10.3.	2 Tassen Kaffee 2 Scheiben Brot Butter, Marme- lade	Schnitzel, Kartof- felsalat, Obst, Bier	Bratwürste, Kraut Bier, Obst, Kaffee Kuchen

6. Diskussion

6.1. Leerversuch

Der Hippursäure wird in den letzten Jahren vermehrt Interesse entgegengebracht, was sich anhand der Veröffentlichungen, die sich mit der Hippursäure im menschlichen und tierischen Organismus durch experimentelle Versuche beschäftigen, leicht beweisen läßt. Dabei stehen die Untersuchungen hinsichtlich der Faktoren, die auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben, immer mehr im Vordergrund.

Obwohl gerade in diesen Veröffentlichungen viele Widersprüche auftraten, kann man doch in allen Arbeiten feststellen, daß die Hippursäure ihrer Entstehung nach in zwei Arten eingeteilt wird:

1. die unter physiologischen Bedingungen gebildete Hippursäure, d.h. die Hippursäure, die unter normalen Bedingungen, also bei "Normalkost", entsteht;
2. die Hippursäure, die nach künstlicher Zufuhr von Benzoessäure entsteht und somit als klinischer Beweis für die Leistungsfähigkeit von Leber und Niere gelten kann.

Den Kliniker versetzt eine kontrollierbare Benzoessäuregabe in die Lage, aufgrund einer reduzierten Hippursäureausscheidung eine Aussage über evtl. auftretende Leber- und Nierenschäden machen zu können, bevor sie

durch klinische Symptome auftreten.

In letzter Zeit wurden zwar immer neue endogene und exogene Faktoren gefunden, die auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben könnten, doch konnte man sich nicht auf einen "Normalwert" einigen, da die Angaben zwischen 0,1 und 2,5 gr Hippursäure/Tag schwanken.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte der "Normalwert" der Hippursäureausscheidung unter normalen Ernährungsbedingungen und anschließend der "Minimalwert" unter "Diätbedingungen" eruiert werden.

Dabei wurden folgende Ergebnisse gemessen:

Unter normalen Ernährungsbe- dingungen	Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde:
	niedrigste höchste
	64,40 mg 402,50 mg

Unter normalen Ernährungsbedingungen war zwischen niedrigstem und höchstem Wert eine Steigerung um das sechsfache festzustellen. Die untere Grenze der Hippursäureausscheidung je Portion Urin lag bei der Versuchsperson bei knapp 65 mg.

Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß an diesem Tag 3 Portionen Urin ausgeschieden wurden. Neben dem Minimalwert liegen noch 4 andere Werte im Bereich von 70 mg - 90 mg. Die Schwankungsbreite von 64,40 mg bis 402,50 mg Hippursäure je Urinausscheidung darf man als physiologisch ansehen. Der Durchschnittswert beträgt 173 mg Hippursäure pro Portion Urin. Auch die Breite der Tagesausscheidung von 254,82 mg bis 605,41 mg kann als physiologisch betrachtet werden. Hier ergibt sich als Mittelwert 368 mg Hippursäure pro Tag.

Ein Tag-Nacht-Rythmus ist in der Hippursäureausscheidung nicht zu erkennen. Was den Wach-Schlaf-Rythmus betrifft, so ist festzustellen, daß mit einer Ausnahme (1.Tag) der vor dem Schlafengehen ausgeschiedene Urin größere Hippursäuremengen enthält als der sofort nach dem Aufstehen.

Die Hippursäurekonzentration je Portion Urin schwankt zwischen 15,5 mg% und 99 mg% und steht in keiner direkten Beziehung zu der ausgeschiedenen Gesamtmenge. Eine hohe Konzentration an Hippursäure bedeutet also nicht, daß auch die ausgeschiedene Hippursäuremenge ebenfalls groß ist.

6.2. Diät-Versuch

Unter Weglassung der ersten beiden Tage, in denen die "Normalkost" noch ihre Auswirkungen zeigte (durch erhöhte Hippursäureausscheidung), ergeben sich nun bei der "Diätkost" folgende Werte:

Hippursäuremenge, die mit einer
Portion Urin ausgeschieden wurde:

niedrigste	höchste
33,73 mg	76,50 mg

Bei dem Minimalwert von 33,73 mg ist aber zu berücksichtigen, daß an diesem Tage 3 Portionen Urin ausgeschieden wurden.

Während unter normalen Ernährungsbedingungen eine sechsfache Steigerung zwischen niedrigster und höchster Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, gemessen wurde, war unter "Diätbedingungen" nicht einmal eine zweieinhalbfache Steigerung zu beobachten.

Die Hippursäurekonzentration je Portion Urin liegt jetzt zwischen 8,1 mg% (Minimalwert; an diesem Tage wurden aber 3 Portionen Urin ausgeschieden) und 27,25 mg% (Maximalwert).

Die ausgeschiedene Hippursäuremenge pro Tag schwankt zwischen dem Minimum von 115 mg und dem Maximum von 131 mg. Als Durchschnittswert wurden 122 mg/die ermittelt. (Die ersten beiden Tage wurden auch hier, wie oben bereits, nicht berücksichtigt).

Durch die Einhaltung eines exakt geführten Speiseplanes (siehe unter 5.2.) in der Zeit vor, während und nach der Einnahme von Chinasäure, wurde ein nahezu konstanter Hippursäurespiegel im Tagesurin erreicht.

Auch hier unter "Diätbedingungen" fällt eine gewisse Regelmäßigkeit bezüglich des Wach-Schlaf-Rythmusses auf: in allen Fällen (25 II und 25 III sind dabei als eine Portion gezählt) enthält der unmittelbar vor dem Schlafengehen ausgeschiedene Urin größere Hippursäuremengen als der Morgenurin.

6.3. Versuch mit Chinasäure

Als nach mehreren Tagen die Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson einen relativ konstanten, niedrigen Wert = "Diätwert" erreicht hatte, wurden 0,5 g chemisch reine Chinasäure in einer Gelatine kapsel eingenommen.

Die "Diät" wurde auch in den darauffolgenden Tagen bei-

behalten, um eine genaue Aussage über die Beeinflussung durch die Chinasäure machen zu können. Dabei ergab sich folgendes:

9 bzw. 14 Stunden nach der Einnahme war noch keine Erhöhung der Hippursäurekonzentration bzw. -menge festzustellen; beide bewegten sich noch im Rahmen der "Diät-kost". Bei der dritten Portion Urin, die nach 24 Stunden ausgeschieden wurde, wurde jedoch ein absolutes Maximum sowohl der Menge (328 mg) als auch der Konzentration (96,5 mg%) registriert. Bei zwei weiteren Messungen nach 36 und 48 Stunden war die Konzentration wieder auf den Normalwert bei "Diätkost" abgesunken, die Menge jedoch noch leicht erhöht (etwa das eineinhalbfache der Tagesdurchschnittsmenge). Erst 60 Stunden nach der Einnahme von Chinasäure waren wieder dieselben Werte erreicht wie vor der Einnahme.

7. Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde aus den Dissertationen von KADELBURG (1971) und PIECHOTKA (in Vorbereitung) das Wesentliche aus der Literatur über die Hippursäure zusammengestellt. Daraus ergab sich auch die Problemstellung dieser Arbeit:

Bestimmung der Normalwerte der Hippursäureausscheidung unter normalen Ernährungsbedingungen, anschließend bei Diät und schließlich nach der Einnahme eines Pharmakons unter Diätbedingungen, in diesem Falle reiner Chinasäure.

Im folgenden sind die gefundenen Werte den Literaturangaben gegenübergestellt:

Bestimmung der Normalwerte der Hippursäureausscheidung

Tagesmittelwert: 0,368 g

(- 0,7 g LANG und LEHNARTZ 1953)

(- 0,392 g VAN SUMERE u. Mitarb. 1969)

Maximalausscheidung / die 0,605 g

Minimalausscheidung / die 0,225 g

Maximalausscheidung pro Portion Urin 0,403 g

Minimalausscheidung pro Portion Urin 0,064 g

Bestimmung der Werte der Hippursäureausscheidung bei
Diätkost

Die Werte des "Diät"-Versuches sind den Werten des Leerversuches gegenübergestellt, um den Einfluß von Diätkost zu verdeutlichen.

	Diätversuch	Leerversuch
Tagesmittelwert	0,122 g	0,368 g
Maximalausscheidung / die	0,131 g	0,605 g
Minimalausscheidung / die	0,115 g	0,255 g
Maximalausscheidung pro Portion		
Urin	0,077 g	0,403 g
Minimalausscheidung pro Portion		
Urin	0,034 g	0,064 g

Stellt man die beiden Versuche gegenüber, so kann man anhand der Tagesmittelwerte erkennen, daß die Hippursäureausscheidung während der "Diätkost" etwa $\frac{1}{3}$ der des Leerversuches beträgt.

Schon im literarischen Teil dieser Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß ein "Tag-Nacht-Rythmus" von verschiedenen Autoren erwähnt wurde. Ein solcher Rythmus konnte hier unter Diätbedingungen festgestellt werden und bestätigt die These von GEORGI (1950).

Einfluß von Chinasäure auf die Hippursäureausscheidung

Nach der Einnahme von 0,5 g Chinasäure (entspricht einer Dosis von 6,9 mg/kg Körpergewicht) ist in den ersten 14 Stunden keine merkliche Zunahme der Hippursäureausscheidung feststellbar. Nach 24 Stunden aber war der größte Teil der Chinasäure in Hippursäure umgewandelt, was sich in einem Maximum der Ausscheidung kundtat. Danach fielen die Werte wieder ab, bis nach 60 Stunden die normalen "Diätwerte" wieder erreicht waren. Man kann also sagen, daß innerhalb von 48 Stunden die Chinasäure vom Organismus umgewandelt und als Hippursäure ausgeschieden wird.

Zieht man von den 578 mg Hippursäure, die in diesen beiden Tagen ausgeschieden wurden, den ermittelten Durchschnittswert von 122 mg/die ab, so ergibt sich ein Zuviel an Hippursäure von 334 mg. Rechnet man die 500 mg Chinasäure theoretisch in Hippursäure um (500 mg Chinasäure entspricht 466 mg Hippursäure), so kann man feststellen, daß 71,6 % der gegebenen Chinasäure im Urin in Form von Hippursäure wiedergefunden wurden.

Dieses Resultat deckt sich mit den Erfahrungen von CO-TRAN und Mitarb. (1951). Sie zeigten, daß nach oraler Aufnahme von 6 g gereinigter Chinasäure nach 24 Stunden die Hippursäureausscheidung um 70 % der gegebenen Chinasäuremenge anstieg.

ADAMSON und Mitarb. (1970) fanden nach Studien an 3 Versuchspersonen nach 24 Stunden 62 - 67 % aromatisierte Chinasäure als Hippursäure im Urin wieder. Ihre Dosis lag bei 75 - 90 mg/kg Körpergewicht der Versuchspersonen. In der hier vorliegenden Versuchsreihe wurden nach 24 Stunden 60,8 %, bei einer Dosis von 6,9 mg/kg Körpergewicht, wiedergefunden.

QUICK (1931) berichtete von einer verlängerten Ausscheidungsrate für Hippursäure nach der Einnahme von Chinasäure gegenüber der Einnahme einer korrespondierenden Menge Benzoesäure.

Auch BEER und Mitarb. (1951) bestätigten dieses Verhalten. Sie fanden in ihren Versuchen an nur 2 Versuchspersonen - ohne genaue Untersuchungen über die Menge physiologisch gebildeter Hippursäure bei jenen Probanden - 24 Stunden nach der Einnahme von 6 g reiner Chinasäure 43 - 77 % als Hippursäure wieder.

Der Vergleich mit den Angaben der oben angeführten Verfasser ergibt keinen Widerspruch zu den von mir gefundenen Werten.

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß entgegen den Aussagen von G.SCHMIDT (1956) und WALZ (1954), freie Benzoesäure komme im Urin stets in stark wechselnden Mengen vor, in den 35 Tagen, während diese Versuchs-

reihe der vorliegenden Arbeit ablief, in frischem angesäuerten Urin keine Spuren von ausgeschiedener Benzoesäure gefunden wurden.

8. Literaturverzeichnis

1. ADAMSON, R.H., J.W.BRIDGES, M.E.EVANS, R.T.WILLIAMS:
Species differences in the aromatization of quinic
acid in vivo and the role of GUT - bacteria.
Biochem. J. 116, 437 (1970)
2. ALMQUIST, H.J.:
Principles of amino acid balance.
Arch. Biochem. 46, 250 (1953)
3. ANONYMUS, A.:
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage Pharma, Basel 1968
4. ASATOOR, A.M.:
Aromatization of quinic acid and shikimic acid by
bacteria and the production of urinary hippurate.
Biochem. Biophys. Acta 100. 280 (1965)
5. BEER, C.T., F.DICKENS, J.PEARSON:
The aromatization of hydrogenated derivatives of
benzoic acid in animal tissues.
Biochem. J. 48, 222 (1951)
6. BEILSTEIN:
Handbuch der Organischen Chemie
Band X, 535 (1927), Band X E I, 270 (1932), Band X E
II, 377 (1949), Band X E III, 3. Teil, 2407 (1971)
Springer Verlag, Berlin

7. BERNHARD, K., J.P.VUILLEUMIER, G.BRUBACHER:
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im Tierkörper.
Helv. Chimica Acta XXXVIII, 1438 (1955)
8. BODEL, Ph.T., R.COTRAN, E.H.KASS:
Cranberry juice and the bacterial action of hippuric acid.
J.Lab, Clin. Med. 54, 881 (1959)
9. BÖHMER, A., A.JUCKENACK, J.TILLMANN:
Handbuch der Lebensmittelchemie.
I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"
Springer Verlag, Berlin 1933
10. BOOTH, A.N., O.H.EMERSON, M.S.MASRI, F.DEEDS:
Excretion of catechol after ingestion of quinic and shikimic acid.
Nature, 187, 691 (1960)
11. BRIDGES, J.W., M.R.FRENCH, R.L.SMITH, R.T.WILLIAMS:
The fate of benzoic acid in various species.
Biochem. J. 118, 47 (1970)
12. CAMIEN, M.N., A.V.FOWLER, M.S.DUNN:
Determination of apparent hippuric acid and free glycine in urine by microbiological essay.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 104 (1959)

13. COHEN, P.P., R.W.Mc.GILVERY:

The formation of p-amino-hippuric acid by rat liver slices.

J. Biol. Chem. 166, 162 ,(1946)

14. COTRAN, R., M.I.KENDRICK, E.H.KASS:

Role of intestinal bacteria in aromatization of quinic acid in man and guinea pig.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 424 (1960)

15. DERACHE, R., J.GOURDON:

Métabolisme d'un conservateur alimentaire:
l'acide parahydroxibenzoïque et ses esters.

Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)

16. DESPOPOULOS, A.:

Congruence of excretory function in liver and kidney: hippurates.

Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)

17. DOERFFEL, K.:

Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen
Springer Verlag, Berlin 1965

18. FLASCHENTRÄGER, B., E.LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Ein Lehr- und Handbuch für
Ärzte, Biologen und Chemiker". Band 1 "Die Stoffe"
Springer, Berlin - Göttingen - New York, 1951

19. FLASCHENTRÄGER, B., E.LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1954

20. FLASCHENTRÄGER, B., E.LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1b
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1954
21. FLASCHENTRÄGER, B., E.LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1956
22. FLASCHENTRÄGER, B., E.LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1957
23. FLASCHENTRÄGER, B., E.LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1966
24. FLASCHENTRÄGER, B., E.LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d α
Springer, Berlin - Göttingen - New York, 1966
25. GARFINKEL, D., A.IAJTHA:
A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.
J. Biol. Chem. 238, 2429 (1963)
26. GEHE :
Gehes Codex der pharmazeutischen Spezialpräparate.
VI.Auflage, Schwarzeck-Verlag, Dresden 1933
27. GEHE :
Gehes Codex der pharmazeutischen Spezialpräparate.
IX.Auflage, Schwarzeck-Verlag, München 1960

28. GEORGI, F.:
Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1969)
29. HALLMANN, L.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
10.Auflage, Thieme, Stuttgart 1966
30. HELLWIG, B.:
Moderne Heilmittel.
Wiss.Verlag, Stuttgart 1961
31. IKEDA, M., H.OHTSUJI:
Hippuric acid, phenol and trichloroacetic acid levels
in urine of Japanese subjects with no known exposure
of organic solvents.
Brit. J. Industr. Med. 26, 162 (1969)
32. IPPEN, H.:
Index - Pharmacorum
Thieme, Stuttgart 1968
33. JOHANNSEN, W.H., S.H.FRIEDMANN, E.I.FELDMANN,
A.NEGRETE:
A re-examination of hippuric acid-anxiety relation-
ship.
Psychosom. Med. 24, 569 (1962)
34. KADELBURG, I.:
Die Hippursäureausscheidung im Urin.
Dissertation Erlangen 1971

35. KARRER, W.:

Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe.

Chem.Reihe Band 12, Birkheimer Verlag, Basel 1958

36. LA DOU, J., G.L.ELLMAN, E.CALLAWAY, I.F.EDMINSTER,
R.L.CHRISTENSEN:

Correlates of manifest anxiety.

J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)

37. LANG, K.:

Verträglichkeit der Benzoesäure.

Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)

38. LANG, K., E.LEHNARTZ:

Hoppe-Seyler/Thierfelder's Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse.

V. "Untersuchungen der Organe, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen". 10.Auflage

Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1953

39. LOWE, G., A.WILLIAMS:

Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.

Biochem. J. 96, 199 (1965)

40. MØLLER, K.O.:

Pharmakologie. 4.Auflage

Benno Schwabe & Co., Basel - Stuttgart 1961

41. PAGNOTTO, L.D., L.M.LIEBERMAN:

Urinary hippuric acid excretion as an index of
toluence exposure.

Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)

42. PERSKY, H., R.R.GRINKER, I.A.MIRSKY:

The excretion of hippuric acid in subjects with
free anxiety.

J. Clin. Invest. 29, 110 (1950)

43. PIECHOTKA, R.:

Dissertation Erlangen (in Vorber.)

44. QUICK, A.J.:

Synthesis of hippuric acid: new test of liver
function.

Amer. J. Med. Sci. 185, 630 (1933)

45. QUICK, A.J.:

The conjugation of benzoic acid in man.

J. Biol. Chem. 92, 65, 71 (1931)

46. RAUEN, H.M.:

Biochemisches Taschenbuch.

Springer, Münster 1956

47. RÖMPP, H.:

Chemie Lexikon. 6.Auflage

Franckh'sche Verlagsbuchh. Stuttgart 1966

48. SCHACHTER, D.:

The chemical estimation of acyl glucuronides and its application to studies on the metabolism of benzoate and salicylate in man.

J. Clin. Invest. 36, 297 (1957)

49. SCHANKER, L.A., D.J. TOCCO, B.B. BRODIE, C.A.M. HOGBEN:

Absorption of drugs from the rat small intestine.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 123, 81 (1958)

50. SCHMIDT, G.:

Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.

Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)

51. STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER:

Über Kopplungsprodukte aus Glutaminsäure, Glutamin, Asparagin und aromatische Carbonsäuren.

Clin. Chim. Acta 9, 285 (1964)

52. STRUWE, F.E.:

Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombinierten Hippursäureprobe und Serumlabilitätsreaktionen.

Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)

53. STRUWE, F.E.:

Benzoessäureentgiftung bei Schizophrenie.

Nervenarzt 27, 25 (1956)

54. TOMPSETT, S.L.:

Polyhydroxy (catecholic) phenolic acids-studies of their metabolism in man.

J. Pharmacol. 13, 115 (1961)

55. VAN SUMERE, C.F., H.TEUCHY, H.PE, R.VERBEKE,
J. BEKAERT:

Quantitative investigation on the hippuric acid in
healthy and diseased individuals.

Clin. Chim. Acta 26, 85 (1969)

56. VOGEL, G., J.STOECKERT, U.TERVOOREN:

Hemmung renal tubulärer Substanztransporte durch
Diuretika.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp.
Path. 255, 245 (1966)

57. VOLLGRAFF, G.:

Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiede-
ner Formen der multiplen Sklerose im kombinier-
ten Hippursäuretest.

Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)

58. WALZ, K.E.:

Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nach-
weises von Adalin im Harn.

Dissertation Erlangen 1954

59. WEBB, R.E., E.SHAH, E.L.R.STOCKSTAD:

Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on excretion
of hippuric acid and formiminoglutamic acid.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1967)

60. WEISS, G.:

Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.

J.F.Lehmann, München 1970

61. WILLIAMS, R.T.:

Detoxication Mechanism. 2.Auflage

Chapmann & Hall LTD, London 1959

62. ZIENER, H.:

Untersuchung zur Frage der Ausscheidung von Hippur-
und Benzoessäure im menschlichen Harn.

Dissertation Erlangen 1972

Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut, für die Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Dr. Geldmacher-v.Mallinckrodt bedanken für die Überlassung des Themas, die zahlreichen guten Ratschläge, ihr freundliches Entgegenkommen und für die überaus große Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 18.Juni 1947 wurde ich als Sohn des Oberamtsrates Karl Hermann und seiner Ehefrau Erika, geb. Schwarz, in Amberg / Opf. geboren. Ich habe noch zwei Schwestern, 19 und 16 Jahre alt, die beide noch die Schule besuchen.

Nach der Volksschulzeit wechselte ich in das Gregor - Mendel - Gymnasium, das ich bis zur 10.Klasse besuchte. Durch den Wohnungswechsel meiner Eltern nach Regensburg trat ich in das dortige Goethe - Gymnasium über, das ich 1966 mit dem Abitur verließ.

Nach eineinhalb-jährigem Bundeswehrdienst nahm ich im Sommer 1968 an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen das Studium der Zahnmedizin auf. Nach fünf Semestern absolvierte ich das Physikum und bestand im Sommer 1973 das Staatsexamen.

